

# **Tromboembolia Pulmonar e Cancro do Pulmão: dos Fatores de Risco ao Prognóstico**

Lúcia Fadiga<sup>1</sup>, Tiago Alfaro<sup>2</sup>, Alice Pêgo<sup>2</sup>, Carlos Robalo Cordeiro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Lúcia Manuela dos Santos Fadiga

Tlm: +351964925444

E-mail: [lmsfadiga@gmail.com](mailto:lmsfadiga@gmail.com)

# Índice

Resumo.....	3
<i>Abstract</i> .....	5
Introdução.....	7
Métodos.....	9
Resultados .....	11
Discussão.....	17
Resultados.....	17
Metodologia.....	25
Conclusão .....	27
Bibliografia.....	28

## Resumo

A tromboembolia pulmonar (TEP) caracteriza-se pela oclusão da artéria pulmonar ou de um dos seus ramos por um trombo. Os fatores de risco para esta complicação são múltiplos, destacando-se as doenças oncológicas. O cancro do pulmão é a neoplasia responsável pelo maior número de mortes entre doentes oncológicos, sendo o quarto tumor mais associado a tromboembolismo. O objetivo deste estudo consistiu em avaliar a relação entre o cancro do pulmão e a TEP no que respeita à sua incidência, fatores predisponentes e prognóstico.

Realizou-se um estudo retrospectivo no qual foram comparados doentes tratados por TEP e cancro do pulmão e doentes apenas com cancro do pulmão. Os doentes do grupo TEP foram selecionados através da consulta das cartas de alta do Serviço de Pneumologia dos HUC emitidas entre 2009 e 2013 e os doentes do grupo sem TEP foram selecionados através de uma amostragem dos doentes que tiveram a primeira consulta em Hospital de Dia de Pneumologia entre 2008 e 2013. Os processos informáticos e os processos do Hospital de Dia dos doentes selecionados foram consultados com o fim de obter a idade, sexo, história tabágica, tipo histológico, estadiamento, tratamento, data de diagnóstico da neoplasia, data do último seguimento, dados da TEP e óbito.

A incidência estimada de TEP na população estudada foi cerca de 4%. 30% dos doentes faleceram devido à TEP e 60% faleceram mais de 30 dias após o episódio de TEP. O tipo histológico com componente de adenocarcinoma, o tratamento cirúrgico, T superior a T2 e N superior a N1 correlacionaram-se com o risco de TEP. A TEP não se correlacionou significativamente com a mortalidade na análise multifatorial, ao contrário do estadio, da quimioterapia, da radioterapia e da cirurgia.

Apesar das limitações metodológicas, este estudo permitiu concluir que a ocorrência de TEP entre os doentes com cancro do pulmão é importante, sendo os melhores preditores do risco o tipo histológico de adenocarcinoma, o estadiamento avançado e o tratamento cirúrgico. Apesar de ser uma complicação grave, a TEP não se correlacionou com a mortalidade, tendo este facto sido provavelmente enviesado pelo estadio avançado da maioria dos doentes.

**Palavras-chave:** Tromboembolia pulmonar; Cancro do pulmão; Fatores de risco; Clínica; Adenocarcinoma; Estadiamento; Tratamento anti-neoplásico; Prognóstico.

## Abstract

Pulmonary embolism (PE) is characterized by the occlusion of the pulmonary artery or one of its branches by a thrombus. The risk factors for this complication are multiple, remarkably cancer. Lung cancer is responsible for most cancer deaths among oncological patients, being the fourth most common tumour associated with thromboembolism. The aim of this study was to assess the relationship between lung cancer and TEP including its incidence, risk factors and prognosis.

We conducted a retrospective study in which patients with PE and lung cancer and patients with only lung cancer were compared. Patients in the PE group were selected by consulting the discharge reports from the Pulmonology Department of a tertiary centre between 2009 and 2013. Patients in the non-PE group were selected from a sample of patients who had the first outpatient consult in the Oncology Clinic between 2008 and 2013. The digital files for the selected patients were reviewed in order to obtain the age, sex, smoking history, histologic type, staging, treatment, date of diagnosis of cancer, date of last follow-up, data related to PE and death.

The estimated incidence of PE in this population was about 4%. 30% of patients died from PE and 60% died more than 30 days after the PE episode. The histological type with adenocarcinoma component, surgical treatment, T above T2 and N above N1 correlated with the risk of PE. PE did not correlate significantly with mortality in the multifactorial analysis, unlike the stage, chemotherapy, radiotherapy and surgery.

This study concluded that the occurrence of PE among patients with lung cancer is significant, and the best predictors of the risk are histologic type of adenocarcinoma, advanced

stage and surgical treatment. Although it is a potentially fatal complication, PE did not correlate with mortality, but this has probably been biased by the advanced stage of most patients.

**Keywords:** Pulmonary embolism; Lung cancer; Risk factors; Clinical features; Adenocarcinoma; Staging; Antineoplastic treatment; Prognosis.

## Introdução

A tromboembolia pulmonar (TEP) é uma doença caracterizada pela oclusão da artéria pulmonar ou um dos seus ramos por um trombo, geralmente proveniente do sistema venoso periférico. A TEP e a trombose venosa profunda (TVP) constituem manifestações diferentes da mesma entidade clínica, a doença venosa tromboembólica (DVT), da qual a TEP representa cerca de um terço dos casos (1). Manifesta-se clinicamente por dispneia, toracalgia, tosse, hemoptises, taquipneia ou taquicardia, com ou sem sinais de TVP, podendo nos casos de embolia grave levar a colapso hemodinâmico (insuficiência ventricular direita, insuficiência diastólica ventricular esquerda ou dissociação eletromecânica) (2, 3). A estratificação do risco da TEP proposta pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) prediz o risco de morte precoce por TEP (intra-hospitalar ou nos primeiros 30 dias) e ajuda a selecionar as estratégias de diagnóstico e terapêutica iniciais (2). Os fatores de risco para DVT são múltiplos, sendo mais prevalente em caucasianos e aumentando exponencialmente com a idade (1). A imobilização é o fator predisponente mais comum (até 59% dos casos), seguindo-se a cirurgia recente (23 a 25%), o cancro (18 a 25%) e o trauma (2 a 12%). Outros fatores de risco são a instrumentação venosa central, a quimioterapia, a insuficiência cardíaca ou respiratória crônicas, a contraceção hormonal, a terapêutica hormonal de substituição, o puerpério e a trombofilia (1-3). Entre os doentes com TEP, cerca de 94% têm um ou mais destes fatores de risco (3). O cancro é um fator de risco independente para a DVT. Esta situação é devida a condições inerentes ao processo neoplásico como a compressão ou invasão do sistema vascular (nomeadamente no mediastino) e à ativação da coagulação (produção de fator tecidual e fator X da coagulação pelas células neoplásicas) (4). Fatores relacionados com o tratamento, como cirurgia, cateteres venosos centrais, quimioterapia e radioterapia parecem aumentar o risco (4-6).

O cancro do pulmão representa cerca de 12% de todos os tumores invasivos, sendo responsável pelo maior número de mortes entre doentes oncológicos a nível mundial. Cerca de 70% dos doentes são do sexo masculino e 55% têm mais de 65 anos (7). Em 2013, a mortalidade estimada por cancro do pulmão foi cerca de 37,1/100000 para homens e 13,9/100000 para mulheres (8). A sobrevivência aos 5 anos é escassa (aproximadamente 11% na Europa), principalmente devido ao diagnóstico tardio (7). O maior fator de risco para o cancro do pulmão é o tabagismo, sendo que o risco relativo de morte por esta causa em fumadores é de cerca de 25 em comparação com não fumadores. Outros fatores de risco são exposições ambientais diversas (radão, asbestos, sílica), história familiar, doença respiratória prévia (enfisema, bronquite crónica, tuberculose, pneumonia) e doenças auto-imunes (7, 8). A melhor opção terapêutica curativa no cancro do pulmão é a ressecção cirúrgica, embora apenas uma minoria de doentes possa beneficiar dela pelo facto de o diagnóstico se fazer sobretudo em estadios avançados (7).

Os tumores malignos do pulmão e pleura encontram-se em quarto lugar entre aqueles associados a maior risco de desenvolver TEP (depois dos tumores do sistema nervoso central, pâncreas e vias digestivas altas) (9). Entre os fatores que parecem influenciar o risco desta complicação, destacam-se a idade, o tipo histológico, o estadiamento da doença, os tratamentos efetuados e várias comorbilidades (4, 6, 10-13). A própria TEP parece, por sua vez, afetar negativamente a sobrevivência dos doentes com cancro do pulmão, apesar de os dados respeitantes a esta matéria serem controversos (10, 14).

Assim, o objetivo do presente estudo é avaliar a relação entre o cancro do pulmão e a TEP, no que respeita à caracterização dos fatores predisponentes e implicações prognósticas associadas.



## Métodos

Foi realizado um estudo de caso-controlo intra-coorte, partindo de uma coorte de doentes com cancro do pulmão seguidos no Serviço de Pneumologia de um hospital central universitário.

Para a seleção dos casos, recorreu-se ao Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) dos HUC e pesquisaram-se as palavras “TEP” e “embolia” nas cartas de alta do Serviço de Pneumologia emitidas entre 2009 e 2013. As cartas de alta foram então analisadas e selecionaram-se os doentes que tiveram TEP e já tinham previamente o diagnóstico de neoplasia maligna do pulmão ou para os quais se levantou a suspeita de neoplasia durante a investigação diagnóstica e a terapêutica da TEP. Entre estes últimos, selecionaram-se aqueles nos quais se confirmou o diagnóstico de cancro do pulmão.

Os processos informáticos dos doentes selecionados foram consultados com o fim de obter a idade, sexo, história e carga tabágica, tipo histológico do tumor, estadiamento no momento da TEP (TNM), tratamento (resseção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia ou exclusivamente paliativo), data de diagnóstico da neoplasia (data da confirmação histológica, ou, quando indisponível, data da primeira referência à neoplasia no histórico do doente), data do último seguimento (último registo do doente nos HUC ou óbito), data da TEP, se a TEP foi sintomática ou um achado acidental em exames de imagem, critérios de risco da TEP, método de diagnóstico (tomografia computadorizada, TC, ou cintigrama de ventilação/perfusão) e óbito por TEP (no mesmo internamento ou nos primeiros 30 dias). Entre os doentes sobre os quais se levantou a hipótese de cancro do pulmão na sequência da TEP, foram excluídos aqueles cujo diagnóstico histológico foi confirmado mais de dois meses após o episódio de TEP.

Para a seleção do grupo controlo, obteve-se uma amostra sistemática dos doentes que tiveram uma primeira consulta no Hospital de Dia de Pneumologia registada no SGICM entre os anos 2008 e 2013, selecionando o primeiro de cada 10 doentes. Através da consulta do processo do Hospital de Dia e da consulta do processo informático, foram colhidos os seguintes dados: idade, sexo, tipo histológico do tumor, estadiamento (TNM), tratamento, data de diagnóstico da neoplasia e data do último seguimento.

Os doentes desta amostra que tenham tido TEP (um caso) ou que não tenham tido diagnóstico histológico confirmado (três casos) foram substituídos pelo doente imediatamente anterior. Os doentes que tiveram uma primeira consulta mas que não tiveram diagnóstico de neoplasia primária do pulmão (tumores secundários, nódulos benignos em vigilância, outras doenças benignas) foram excluídos da amostra, considerando que seriam representativos dos doentes com primeiras consultas mas sem cancro do pulmão. Colheu-se uma amostra de 89 doentes, com uma estimativa de 890 doentes com cancro primário do pulmão em seguimento no Hospital de Dia de Pneumologia no período considerado.

No que respeita à análise estatística, as variáveis sexo, idade, tipo histológico, estadiamento e tratamento foram avaliadas como possíveis fatores de risco de desenvolver TEP através de análise unifatorial (Odds Ratio) e multifatorial (Regressão Logística). Para efeitos do estudo das implicações prognósticas da TEP, todo o grupo de casos e controlos foi considerado como uma coorte. Foi realizada uma comparação da sobrevida dos doentes com TEP e sem TEP (intervalo entre o diagnóstico da neoplasia e o último seguimento ou óbito). As curvas de sobrevivência foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. Os fatores sexo, idade, tabagismo (apenas no grupo TEP), tipo histológico, estadiamento, tratamento, ocorrência de TEP e risco da TEP foram avaliados como possíveis preditores do prognóstico através de análise unifatorial (Log-rank) e multifatorial (modelo de Cox). Um valor de  $p < 0,05$  a duas caudas foi considerado significativo.

## Resultados

As principais características dos doentes (sexo, idade, tipo histológico, tratamento e óbito) são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos doentes estudados

Características	Todos os doentes	Controlo	TEP
<b>Total (n)</b>	129	89	40
<b>Sexo</b>			
<b>Masculino – n (%)</b>	86 (66,7)	63 (70,8)	23 (57,5)
<b>Média de idade (anos)</b>	66,61 ± 11,46	67,24 ± 11,26	65,23 ± 11,92
<b>Tipo histológico</b>			
<b>Carcinoma epidermoide – n (%)</b>	23 (17,8)	21 (23,6)	2 (5,0)
<b>Adenocarcinoma – n (%)</b>	56 (43,4)	31 (34,8)	25 (62,5)
<b>Carcinoma adenoescamoso – n (%)</b>	13 (10,1)	8 (9,0)	5 (12,5)
<b>Carcinoma de grandes células – n (%)</b>	2 (1,6)	2 (2,2)	0 (0,0)
<b>Carcinoma pleomórfico – n (%)</b>	11 (8,5)	7 (7,9)	4 (10,0)
<b>Carcinoma de pequenas células – n (%)</b>	12 (9,3)	10 (11,2)	2 (5,0)
<b>Carcinoide – n (%)</b>	3 (2,3)	3 (3,4)	0 (0,0)
<b>Outros – n (%)</b>	9 (7,0)	7 (7,9)	2 (5,0)
<b>Tratamento</b>			
<b>Quimioterapia – n (%)</b>	108 (83,72)	75 (84,27)	33 (82,50)
<b>Radioterapia – n (%)</b>	42 (32,56)	32 (35,96)	10 (25,00)
<b>Cirurgia – n (%)</b>	35 (27,13)	29 (32,58)	6 (15,00)
<b>Óbitos – n (%)</b>	94 (72,9)	58 (65,2)	36 (90,0)

Outros tipos histológicos: carcinoma sarcomatoide, carcinoma misto, carcinoma neuroendócrino e carcinoma indiferenciado

A percentagem de doentes do sexo feminino foi superior no grupo TEP em relação ao grupo controlo. A média de idades foi ligeiramente superior no grupo controlo. Os tipos

histológicos mais prevalentes neste grupo foram o adenocarcinoma (34,8%) e o carcinoma epidermoide (23,6%), seguidos pelo carcinoma de pequenas células (CPPC, 11,2%). No grupo TEP, o adenocarcinoma foi o tipo predominante (62,5%), seguido pelo carcinoma adenoescamoso (12,5%) e pelo carcinoma pleomórfico (10%). Em relação ao tratamento, percentagens semelhantes de doentes de ambos os grupos foram sujeitos a quimioterapia, tendo-se verificado maior discrepância em relação à radioterapia e à cirurgia (com percentagens menores no grupo TEP). 90% dos doentes do grupo TEP faleceram, em comparação com 65,2% do grupo controlo.

Tabela 2. Estadiamento dos doentes

<b>Estadiamento</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentagem</b>
<b>T</b>		
<b>T1</b>	6	4,65
<b>T2</b>	32	24,81
<b>T3</b>	23	17,83
<b>T4</b>	58	44,96
<b>N. D.</b>	10	7,75
<b>N</b>		
<b>N0</b>	24	18,60
<b>N1</b>	11	8,53
<b>N2</b>	42	32,56
<b>N3</b>	40	31,01
<b>N. D.</b>	12	9,30
<b>M</b>		
<b>M0</b>	33	25,58
<b>M1</b>	96	74,42
<b>Estadio</b>		
<b>I</b>	9	7,03
<b>II</b>	6	4,69
<b>III</b>	17	13,28
<b>IV</b>	96	75,00

N. D.: Informação não disponível. Estadio apenas disponível em 128 doentes.

Entre os doentes estudados, 58 (44,96%) foram estadiados como T4, sendo que 81 (62,79%) tinham T superior a T2. 93 doentes (72,09%) tinham N superior a N0 e 96 doentes (74,42%) tinham metástases à distância, tendo sido estadiados como estadio IV (Tabela 2). Em ambos os grupos controlo e TEP, o estadio IV foi o predominante, tendo sido atribuído a 67,04% dos doentes do grupo controlo e a 92,5% dos doentes com TEP. 15,91% dos doentes do grupo controlo e 7,5% dos doentes com TEP foram classificados como estadio III. Nenhum doente do grupo TEP tinha estadio I ou II, enquanto no grupo controlo as frequências destes estadios foram, respetivamente, 10,23% e 6,82% (Tabela 3).

Tabela 3. Estadiamento e TEP

<b>Estadio</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>Total</b>
<b>Controlo</b>	9 10,23	6 6,82	14 15,91	59 67,04	88 100,00
<b>TEP</b>	0 0,00	0 0,00	3 7,50	37 92,50	40 100,00
<b>Total</b>	9 7,03	6 4,69	17 13,28	96 75,00	128 100,00

Apenas um doente (2,5%) teve recorrência da TEP, ou seja, foram analisados 41 episódios de TEP em 40 doentes. Destes, 3 episódios (7,32%) foram assintomáticos, diagnosticados em exames de vigilância da neoplasia; 3 foram diagnosticados por cintigrama de ventilação / perfusão e os restantes foram diagnosticados por tomografia computadorizada. Dos 40 doentes, 12 (30%) faleceram na sequência da TEP, incluindo o doente com TEP recorrente. 24 doentes (60%) faleceram mais de 30 dias após o episódio de TEP. A avaliação do risco da TEP foi possível em apenas 16 doentes. Destes, 1 (6,25%) teve TEP de alto risco, 4 (25%) tiveram TEP de risco intermédio e 11 (68,75%) tiveram TEP de baixo risco. Os dados disponíveis não permitiram encontrar uma associação entre o risco e a morte por TEP.

Tabela 4. Risco de TEP em análise unifatorial

Característica	Odds Ratio	p	Intervalo de confiança 95%	
Sexo	0,56	0,139	0,26	1,21
Idade < 65 anos	1,39	0,395	0,65	2,96
Adenocarcinoma	3,12	<b>0,003</b>	1,44	6,77
Componente de adenocarcinoma	4,21	<b>0,001</b>	1,69	10,52
Quimioterapia	0,88	0,801	0,298	2,83
Radioterapia	0,59	0,219	0,23	1,46
Cirurgia	0,37	<b>0,038</b>	0,11	1,02
T superior a T2	2,89	<b>0,022</b>	1,14	7,35
N superior a N1	7,18	<b>&lt;0,001</b>	2,03	25,40

A Tabela 4 mostra as variáveis analisadas na análise unifatorial, em relação à ocorrência de TEP. O sexo e a idade não se correlacionaram com a TEP. O tipo histológico correlacionou-se com esta complicação, tendo os doentes com adenocarcinoma cerca de três vezes maior probabilidade de desenvolver TEP do que os restantes tipos (OR 3,12;  $p < 0,01$ ). A presença de um componente de adenocarcinoma (adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinoma pleomórfico e carcinoma misto com componentes de adenocarcinoma) teve um risco superior a quatro vezes de TEP (OR 4,21;  $p = 0,001$ ). Entre as modalidades de tratamento, a quimioterapia e a radioterapia não se correlacionaram com a TEP, ao contrário da cirurgia (OR 0,37;  $p < 0,05$ ). No que concerne ao estadiamento, T superior a T2 está associado a maior risco (OR 2,89;  $p < 0,05$ ), bem como N superior a N1 (OR 7,18;  $p < 0,001$ ). Na análise multifatorial, a existência de componente de adenocarcinoma ( $p = 0,001$ ), o estadio N ( $p = 0,001$ ) e o estadio T ( $p = 0,005$ )

são fatores preditivos da ocorrência de TEP. Ou seja, os melhores preditores do risco de TEP foram a existência de um componente de adenocarcinoma, o T e o N.

Em relação ao intervalo de tempo entre o diagnóstico de cancro do pulmão e a ocorrência de TEP, 11 doentes (27,5%) tiveram o diagnóstico concomitante e entre os restantes a mediana do intervalo entre o diagnóstico de cancro e a ocorrência de TEP foi de 5,91 meses. A mediana global foi de 2,33 meses. Entre os doentes nos quais a TEP se manifestou após o diagnóstico, 72,4% tiveram TEP no primeiro ano após a confirmação da neoplasia (80% se considerarmos também aqueles com diagnóstico concomitante). No que respeita à quimioterapia, os doentes sujeitos a esta terapêutica (26 doentes) tiveram TEP em média 6

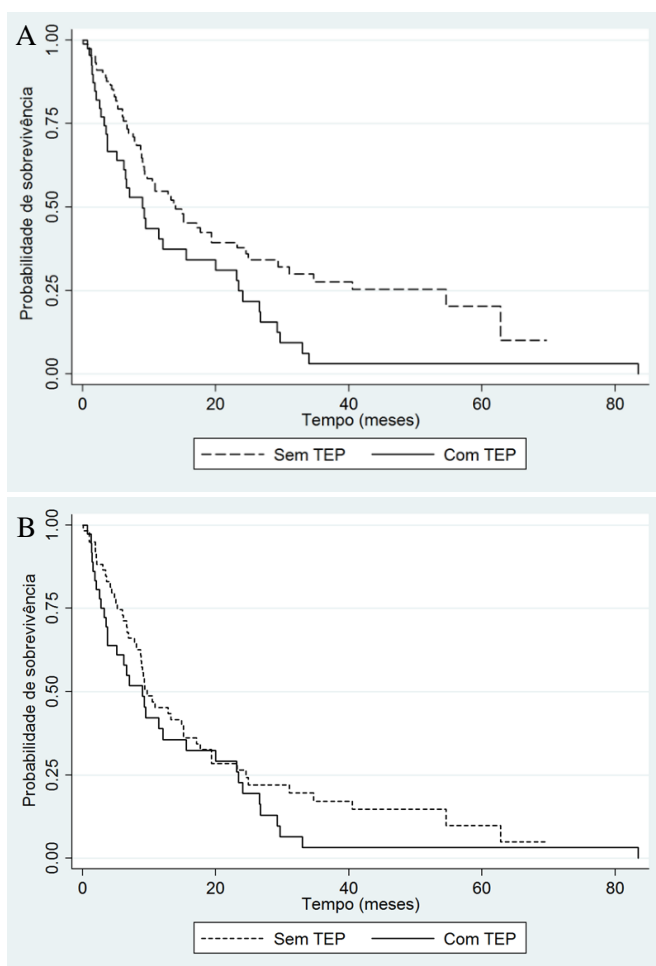


Figura 1. Probabilidade de sobrevivência dos doentes sem TEP (tracejado) e com TEP (contínuo). (A) Todos os doentes; (B) doentes no estadio IV. Tempo em meses.

meses após o diagnóstico, enquanto que os que não foram sujeitos (3 doentes) tiveram TEP cerca de 1 mês após o diagnóstico ( $p=0,002$ ). Os doentes submetidos a resseção cirúrgica (6 doentes) tiveram TEP cerca de 6,4 meses depois da confirmação do diagnóstico, em comparação com os que não foram submetidos a cirurgia (23 doentes; 3,6 meses;  $p=0,057$ ).

A TEP associa-se a maior mortalidade ( $p<0,05$ ). As curvas de sobrevivência dos doentes estão representadas na Figura 1. A sobrevivência mediana dos doentes com TEP é cerca de 9,0 meses, enquanto que

os doentes sem TEP têm uma sobrevivência mediana de 13,96 meses. Entre os doentes com estadio IV, a sobrevivência mediana no grupo TEP é de 9,0 meses contra 9,65 meses no grupo controlo. Não foram encontradas diferenças na mortalidade entre os dois grupos no que respeita ao sexo, idade e tipos histológicos. A cirurgia associou-se a maior sobrevida ( $p < 0,001$ ), bem como a quimioterapia (13,96 meses contra 2,07 meses,  $p < 0,01$ ). A radioterapia não se associou a diferenças na mortalidade. Dentro do grupo TEP, o tratamento não influenciou a mortalidade, bem como a história tabágica.

Tabela 5. Mortalidade ajustada

Característica	Hazard Ratio	p	Intervalo de confiança (95%)	
TEP	1,324	0,216	0,849	2,066
Estadio	2,255	<b>0,002</b>	1,340	3,793
Quimioterapia	0,204	<b>&lt;0,001</b>	0,109	0,383
Radioterapia	0,591	<b>0,025</b>	0,372	0,937
Cirurgia	0,326	<b>0,001</b>	0,164	0,648

Na análise multifatorial, a TEP não se correlacionou significativamente com a mortalidade, ao contrário do estadio, da quimioterapia, da radioterapia e da cirurgia (Tabela 5). Se se analisarem apenas os doentes com estadio IV, a TEP continua a não ser um fator significativo na mortalidade ( $p=0,202$ ).



## Discussão

### Resultados

Embora o estudo caso-controlo não permita avaliar a incidência de TEP, podemos considerar que perto de todos os doentes com TEP da população total foram incluídos no estudo como casos. A incidência será assim próxima de 4%, o que é concordante com resultados de estudos anteriores em que a incidência varia de 1,07% a 6,5% (5, 10, 12, 14, 15). Numa revisão sistemática da literatura publicada em 2012, que incluiu 114922 doentes, a incidência de TEP foi calculada em 3,6% (10). O risco de DVT em doentes com cancro do pulmão é cerca de 20 vezes superior à população geral (6, 13), sendo apenas 7 vezes superior quando se comparam doentes com todos os tipos de neoplasias e indivíduos sem cancro (16). O risco de TEP em doentes com cancro do pulmão é cerca de 6,3 vezes superior ao da população geral, variando de 16,8 vezes nos primeiros 6 meses após o diagnóstico a 5,1 vezes após este período (11).

O intervalo de tempo mediano entre o diagnóstico de cancro do pulmão e a ocorrência de TEP foi de cerca de 5,91 meses (excluindo os doentes com diagnóstico concomitante), variando os resultados de outros estudos entre 5,5 e 6,17 meses (10, 17). Se se considerar a DVT globalmente, o diagnóstico desta complicação ocorre cerca de 5,3 meses após o diagnóstico da neoplasia (6). No primeiro ano após o diagnóstico, ocorreram cerca de 72,4% a 80% (se incluirmos os doentes com diagnóstico concomitante) de todas as TEP, o que é concordante com os resultados de outros estudos tanto em doentes com cancro do pulmão como com outras neoplasias (10, 17).

A percentagem de tromboembolias diagnosticadas em indivíduos assintomáticos (em exames de vigilância) foi de 7,32%, tendo sido estimada uma percentagem de cerca de 33,7% de TEP assintomáticas em várias neoplasias (17). Num estudo retrospectivo dirigido à avaliação

de TEP assintomática em doentes com cancro do pulmão, 63% dos episódios de TEP foram diagnosticados em exames de vigilância da neoplasia (14). O resultado do nosso estudo poderá ter sido enviesado pelo facto de doentes assintomáticos, com bom estado geral, poderem ter sido tratados em ambulatório (o que subestimaria também a incidência da TEP). Por outro lado, alguns doentes poderiam ter sintomas decorrentes da própria evolução da neoplasia, que, após o diagnóstico de TEP, teriam sido atribuídos a esta complicação.

A estratificação do risco da TEP proposta pela ESC permite prever a mortalidade a 30 dias relacionada com a TEP, sendo esta superior a 15% nos casos de alto risco, de 3 a 15% nos casos de risco intermédio e inferior a 1% nos casos de baixo risco (2). No entanto, neste estudo não foi possível estabelecer uma relação entre a estratificação do risco e a mortalidade por TEP, provavelmente devido ao reduzido número de casos (41 casos de TEP) e ao ainda menor número de casos com informação disponível que permitisse a avaliação do risco (16 casos).

Vários estudos suportam o facto de não existir diferença significativa relacionada com o género na incidência e mortalidade da DVT em geral e mais especificamente da TEP (1, 3), mesmo em doentes com cancro do pulmão (13), o que é consistente com os resultados deste estudo. Apenas um estudo retrospectivo de entre os consultados, em doentes com cancro do pulmão, referiu maior incidência de TEP no sexo feminino e maior mortalidade no sexo masculino (14). Em relação à idade, também não foram objetivadas diferenças estatisticamente significativas. No entanto, um estudo demonstrou a associação entre a idade mais jovem dos doentes com cancro do pulmão e a maior incidência de TEP (13) e outro demonstrou um risco cerca de 1,5 vezes superior de óbito em doentes com idade igual ou superior a 70 anos (14). Em relação ao tabagismo, não foram encontrados dados que suportem uma associação entre a mortalidade por TEP e a história tabágica.

Sabe-se que o estadiamento tem grande influência na incidência e mortalidade da TEP. Neste estudo, 92,5% de todas as TEP ocorreram em doentes com estadio IV, o que é ligeiramente superior aos resultados de outros estudos: 88,4% das TEP (17) e 82% de DVT, trombose da veia cava superior (VCS) e acidente vascular cerebral tromboembólico (15) em doentes com neoplasia pulmonar ocorrem no estadio IV. Neste estudo, o estadio avançado correlacionou-se com o risco de TEP ( $p < 0,05$ ), o que é concordante com outros resultados publicados: o estadio IV associa-se a maior incidência de TEP e DVT independentemente do tipo histológico (13, 14), com um risco relativo de 4,2 para TEP (10) e 5,4 a 6,5 para DVT (6, 18). No entanto, não são apenas as metástases à distância que influenciam a ocorrência de TEP: a presença de metástases regionais ganglionares estadiadas como N2 ou N3 apresentou um odds ratio superior a 7 de desenvolver TEP. Este valor é consideravelmente superior ao risco relativo de 3,7 calculado por Dickmann e colaboradores (18), apesar de este valor se referir ao risco de DVT em várias neoplasias. Esta discrepância poderá ter sido potenciada pelo facto de terem sido incluídos na análise doentes em estadio IV, ou seja, com doença disseminada. Num próximo estudo, com uma casuística maior, poder-se-á adaptar a metodologia de Dickmann e analisar separadamente doentes com doença local (N0 M0), doença regional (N superior a N0, M0) e doença à distância (M1). O facto de o risco trombótico aumentar com a doença regional e à distância foi justificado pelo aumento dos níveis de D-dímeros, fator VIII e plaquetas nestes doentes, o que poderá indicar uma ativação dos sistemas pro-trombóticos numa fase inicial da disseminação do tumor (18). O próprio crescimento e invasão local do tumor relacionaram-se com a incidência de TEP: T superior a T2 apresentou um risco relativo de 2,89 de desenvolver TEP. Uma vez que os tumores classificados como T3 e T4 são superiores a 7 cm, associados a atelectasias pulmonares, invadem estruturas (serosas, parede torácica, árvore traqueobrônquica central, mediastino) ou são multifocais (19), parece plausível que possam promover a coagulação ao comprimir ou invadir o sistema vascular ao nível do mediastino (4).

No que respeita ao tratamento, apenas a cirurgia (análise unifatorial, OR 0,37) se correlacionou com menor odds de TEP. Os dados disponíveis relativamente à cirurgia são discrepantes, incluindo associações positivas, negativas ou inexistentes (6, 11, 13). Estes resultados poderão não ser comparáveis devido a atuações diferentes no que respeita à profilaxia da DVT antes e após a cirurgia. Num estudo, a radioterapia implicou um risco relativo de cerca de 2,1 de desenvolver DVT (6). Quanto à quimioterapia, apesar de este estudo não ter demonstrado associação entre esta modalidade de tratamento e a TEP, vários outros estudos evidenciaram o elevado risco, entre 2 a 8 vezes superior (5, 6, 10, 11, 14). Um possível fator de viés poderá ter sido o facto de se ter considerado esta modalidade de tratamento independentemente do tipo de fármaco, do tipo de tratamento (primeira linha ou não), do facto de o doente estar a fazer quimioterapia na data da TEP ou não e do intervalo de tempo entre o início da quimioterapia e a TEP. Outras modalidades terapêuticas não contempladas neste estudo são as terapias biológicas como o bevacizumab (anticorpo monoclonal anti fator de crescimento do endotélio vascular, VEGF) e os estimuladores da hematopoiese, que parecem aumentar o risco de DVT (5, 16).

A sobrevida dos doentes com TEP foi cerca de 5 meses mais curta que nos doentes sem TEP, tendo sido encontrada uma diferença de cerca de 3,5 meses noutros estudos (10, 17). No entanto, na análise multifatorial, a TEP não constituiu um fator preditor de mortalidade significativo, ao contrário do estadiamento, cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Num estudo com doentes com DVT, esta complicação implicou um risco relativo de morte de 3,1, ajustado para o sexo, idade, terapêutica e estadiamento (6).

No presente estudo, o tipo histológico correlacionou-se com a incidência de TEP, verificando-se um OR 4,21 vezes superior para os doentes com componente de adenocarcinoma ( $p=0,001$ ) em comparação com outros tipos histológicos. Estes dados são concordantes com outros estudos (6, 10, 13, 14); num deles, o risco relativo de TEP entre doentes com

adenocarcinoma do pulmão foi de cerca de 3,1 em comparação com o carcinoma epidermoide, risco esse que se manteve significativo (cerca de 2,1) quando ajustado à idade, sexo, tratamento e disseminação da doença (6). Neste estudo não houve correlação entre o tipo histológico e a mortalidade; num estudo de Chew e colaboradores, a mortalidade por TEP foi menor para o adenocarcinoma em comparação com o carcinoma epidermoide, com risco relativo de 0,91 (13).

Os mecanismos fisiopatológicos que relacionam o cancro e os fenómenos tromboembólicos são ainda pouco claros, mas certamente multifatoriais. Desde o aumento na contagem e ativação das plaquetas (incluindo a expressão de ligandos das seletinas pelas células tumorais) até ativação do fator X, aumento do fator VIII, aumento dos níveis do complexo trombina-antitrombina, ativação do fator tecidual (FT), diminuição da síntese de anticoagulantes e da depuração de pro-coagulantes pelo fígado, fenómenos auto-imunes (anticoagulante lúpico, anticorpos anti-fosfolípidos), ativação da inflamação, formação de “armadilhas extracelulares de neutrófilos” (neutrophil extracellular traps, NETs) e mutações responsáveis pela carcinogénese, múltiplos mecanismos têm sido propostos para explicar esta associação (12, 16, 20). Entre os vários tipos de tumores sólidos, um dos dados mais consistentemente relacionado com a ocorrência de DVT é a histologia de adenocarcinoma. Os principais mecanismos que explicam esta associação são a produção e expressão pelas células tumorais de FT, mucinas, pro-coagulante do cancro e a associação com mutações em oncogenes e genes supressores tumorais (21-27).

Num estudo com doentes com adenocarcinoma do pâncreas e adenocarcinoma ductal da mama, os doentes que tiveram manifestações de doença venosa tromboembólica aguda tinham níveis mais altos de atividade do fator tecidual associado a micropartículas circulantes, em comparação com indivíduos saudáveis, doentes com os mesmos tumores sem DVT e doentes com DVT idiopática. Estes doentes apresentaram também sobrevida mais baixa. A

atividade do FT associado a micropartículas correlacionou-se com a expressão do antigénio MUC1 (ou seja os adenocarcinomas eram produtores de mucinas). Um dos doentes com DVT sem diagnóstico de neoplasia apresentou níveis muito elevados de atividade do FT, tendo sido cerca de um mês mais tarde diagnosticado com adenocarcinoma do pulmão (24). Apesar de o estudo ter algumas limitações no que respeita ao poder estatístico (40 casos de doentes com cancro e 37 pessoas sem cancro), os resultados são interessantes na medida em que sugerem que as micropartículas circulantes, que podem ativar a cascata da coagulação através da via do FT, podem contribuir para a DVT em doentes com adenocarcinomas. Vários estudos demonstraram que os carcinomas do pulmão de não pequenas células expressam e segregam para a circulação FT, não apresentando contudo dados em relação à atividade deste fator (apenas o FT ativo pode ativar a cascata da coagulação) (23).

As mucinas consistem em macromoléculas complexas que podem interagir com múltiplos lípidos e proteínas. Fragmentos aberrantes das mucinas são frequentemente expressados e libertados na corrente sanguínea pelas células tumorais de adenocarcinomas, podendo estar envolvidas nos mecanismos de invasão e metastização tumoral (22, 23). Num estudo que utilizou modelos celulares e animais, preparações de mucinas desencadearam agregação plaquetar através da interação com P (plaquetas) e L (leucócitos) seletinas, sem necessitar da geração de trombina. No mesmo estudo, murganhos portadores de tumores mucinosos desenvolveram tromboflebitis migratórias (22). Este estudo, apesar de pré-clínico, sugere que a produção de mucinas pode desempenhar um papel crítico no desenvolvimento de DVT.

O pro-coagulante do cancro consiste numa protease de cisteína cujas propriedades enzimáticas não são ainda inteiramente conhecidas. Sabe-se que esta molécula é produzida exclusivamente em tecidos malignos como nos adenocarcinomas do pulmão e que está presente no sangue de indivíduos com cancro (nomeadamente da mama). Os seus níveis não se

correlacionam diretamente com os estadios da doença ou com a DVT, uma vez que alguns doentes possuem anticorpos contra a molécula. No entanto, esta enzima é capaz de ativar o fator X e de induzir diretamente a ativação plaquetar de um modo dependente da dose (21, 27). Num estudo com doentes com adenocarcinoma do estômago e do cólon, durante o seguimento de 10 doentes com níveis elevados de pro-coagulante do cancro ao longo de 3 anos, não houve registo de fenómenos tromboembólicos (28). Mais estudos são necessários para compreender os seus mecanismos de ação, o modo como é influenciado pela evolução da doença e o seu papel no desenvolvimento de DVT clinicamente significativa.

Alguns estudos descrevem uma sobreprodução de FT em alguns tipos de cancro associada à mutação no recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), nomeadamente nos glioblastomas. Esta mutação é mais frequente em mulheres, em adenocarcinomas e em não-fumadores ou fumadores com baixa carga tabágica. Numa série de casos, entre os nove doentes com adenocarcinoma do pulmão e com mutação do EGFR diagnosticados num ano, três apresentaram DVT (todos com TVP e um com TEP), com a particularidade de esta se manifestar precocemente no período de acompanhamento dos doentes (no caso da TEP, o diagnóstico foi mesmo concomitante). Os autores sugerem que esta mutação poderá promover a produção de FT nos adenocarcinomas do pulmão, como sucede com os glioblastomas, aumentando assim o risco de DVT (25). Um estudo de caso controlo em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células demonstrou a correlação entre a mutação no K-RAS e a ocorrência de eventos tromboembólicos (OR de 2,67;  $p = 0,014$ ), mas não encontrou correlação estatisticamente significativa entre a mutação no EGFR e a DVT. Esta correlação não foi ajustada ao tipo histológico, mas uma vez que os adenocarcinomas estão associados a uma maior frequência de mutações no K-RAS e que estas mutações estão associadas à expressão do fator tecidual, as mutações do K-RAS poderão ajudar a compreender a fisiopatologia da DVT em doentes com adenocarcinoma do pulmão (26).

A Figura 2 resume a fisiopatologia da DVT associada aos adenocarcinomas (20).

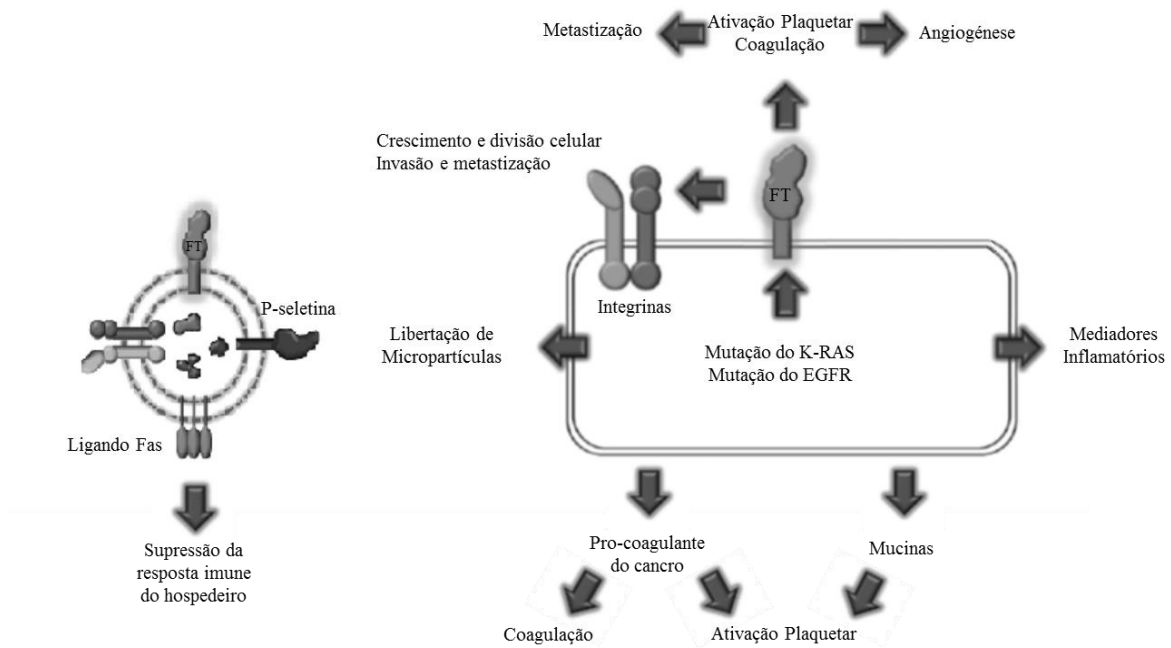


Figura 2. Fisiopatologia dos fenômenos tromboembólicos nos adenocarcinomas. FT: fator tecidual. EGFR: recetor do fator de crescimento epidérmico. Adaptado de Piazza G. Venous Thromboembolism and Cancer. *Circulation*. 2013;128:2614-8.



## Metodologia

No que respeita à metodologia, o estudo efetuado apresenta algumas limitações. Foi realizado um estudo retrospectivo, com algumas restrições respeitantes à colheita da informação, que para alguns doentes ficou incompleta. Neste tipo de estudos, os resultados obtidos são menos exatos do que nos estudos prospetivos, devendo ser encarados como estimativas (29).

A obtenção do grupo controlo foi realizada através de uma amostragem aleatória sistemática dos doentes com primeiras consultas de oncologia respiratória entre 2008 e 2013. Este grupo controlo poderia não ser representativo dos doentes seguidos nos HUC por cancro do pulmão entre 2009 e 2013 por várias razões: doentes diagnosticados antes de 2008 que tenham sobrevivido até depois de 2009 não foram incluídos no estudo; dois doentes com TEP foram diagnosticados em 2007; doentes que tenham falecido pouco tempo depois do diagnóstico, que não tenham tido primeira consulta, não foram incluídos. A própria amostragem poderá não ter sido representativa desta população; uma amostragem estratificada por tipo histológico poderia ter sido mais efetiva ao garantir a representatividade de tipos minoritários no conjunto dos doentes (29).

Para ambos os grupos, a data de diagnóstico da neoplasia foi considerada a data da confirmação histológica ou a data da primeira referência à neoplasia no histórico do doente; no entanto, poder-se-ia ter considerado a data da primeira suspeita de cancro, nomeadamente a data de exames complementares de diagnóstico suspeitos.

A seleção de doentes com TEP baseou-se no pressuposto de que os doentes com esta condição e com neoplasia pulmonar suspeita ou confirmada seriam internados no serviço de pneumologia. No entanto, outros doentes com TEP podem ter sido internados noutros serviços ou podem mesmo não ter sido internados. Por outro lado, podem ter sido internados nos HUC doentes que não tenham sido seguidos na oncologia deste hospital. Adicionalmente, para

considerar o diagnóstico de TEP e cancro como concomitante, usou-se o critério de intervalo máximo de dois meses (sendo o diagnóstico de TEP prévio ao da neoplasia), uma vez que o diagnóstico histológico raramente se confirma mais de dois meses após a suspeita da neoplasia.

O método de diagnóstico de TEP deve ser considerado, uma vez que foram incluídos neste estudo doentes com diagnóstico por TAC e por cintigrama de ventilação/perfusão e há autores que consideram o resultado obtido por este último método apenas como “diagnóstico provável” (16). No entanto, as orientações da ESC no sentido de classificar o resultado do cintigrama como “baixa probabilidade de TEP”, “alta probabilidade” e “probabilidade intermédia” indicam ser seguro excluir ou confirmar o diagnóstico nos dois primeiros casos (desde que corroborados pela probabilidade clínica), recomendando apenas a realização de exames adicionais nos casos de probabilidade intermédia ou discordância entre a probabilidade clínica e o resultado (2).

Neste grupo, o estadio foi considerado o estadio no momento da TEP, enquanto que no grupo controlo foi o estadiamento mais elevado que o doente possa ter tido.

## Conclusão

Este estudo permitiu concluir que a incidência da TEP entre os doentes com cancro do pulmão é importante, sendo uma complicação potencialmente fatal. Os melhores preditores da ocorrência de TEP foram o tipo histológico de adenocarcinoma, o estadiamento loco-regional avançado e disseminado e o tratamento cirúrgico e por radioterapia. Apesar de ser uma complicação grave, a TEP não se correlacionou com a mortalidade, sendo este facto provavelmente enviesado pelo estadio avançado da maioria dos doentes.

São necessários estudos prospetivos que avaliem os fatores de risco para TEP em doentes com cancro do pulmão e a sua relação com a mortalidade, como sejam o estadiamento (discriminando entre crescimento e invasão local, invasão regional e disseminação à distância), o tratamento (com destaque para os diferentes tipos de quimioterapia, a radioterapia, terapias biológicas, estimuladores da hematopoiese e controlo de variáveis de confundimento no que respeita à cirurgia), o tipo histológico e as comorbilidades do doente. São necessários também estudos clínicos que avaliem a relação fisiopatológica entre o adenocarcinoma do pulmão e a ocorrência de fenómenos tromboembólicos, permitindo identificar biomarcadores do risco de DVT que sejam sensíveis, específicos, económicos e facilmente doseáveis.

É também importante correlacionar o risco trombótico e o risco hemorrágico destes doentes (5, 12). As orientações mais recentes para doentes oncológicos contemplam apenas a profilaxia da DVT para doentes cirúrgicos e para doentes com cancro do pulmão com doença localmente avançada ou disseminada que estejam a fazer quimioterapia, desde que tenham baixo risco hemorrágico (30). No futuro, poder-se-ão encontrar novos marcadores preditores do risco de DVT que possibilitem estabelecer com segurança quais os doentes que realmente beneficiam da profilaxia anti-trombótica.

## Bibliografia

1. White R. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:I-4–I-8.
2. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2008;29:2276-315.
3. Stein P, Beemath A, Matta F, Weg J, Yusen R, Hales C, et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007;120(10):871-9.
4. Meyer G, Belmont L. Maladie Veineuse Thromboembolique et Cancer. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011;28:443-52.
5. Khorana A, Dalal M, Lin J, Connolly G. Incidence and Predictors of Venous Thromboembolism (VTE) Among Ambulatory High-Risk Cancer Patients Undergoing Chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119:648-55.
6. Blom J, Osanto S, Rosendaal F. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1760-5.
7. Youlden D, Cramb S, Baade P. The International Epidemiology of Lung Cancer: Geographical Distribution and Secular Trends. *J Thorac Oncol*. 2008;3:819–31.
8. Sculier J, Meert A, Berghmans T. Updates in oncology. *Eur Respir Ver*. 2013;23:69–78.

9. Shinagare A, Guo M, Hatabu H, Krajewski K, Andriole K, Abbeele AVd, et al. Incidence of Pulmonary Embolism in Oncologic Outpatients at a Tertiary Cancer Center. *Cancer*. 2011;117:3860-6.
10. Malgor R, Bilfinger T, Labropoulos N. A Systematic Review of Pulmonary Embolism in Patients With Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:311-6.
11. Herk-Sukel MV, Shantakumar S, Beest FP-v, Kamphuisen P, Majoor C, Overbeek L, et al. Pulmonary Embolism, Myocardial Infarction, and Ischemic Stroke in Lung Cancer Patients: Results from a Longitudinal Study. *Lung*. 2013;191:501-9.
12. Connolly G, Dalal M, Lin J, Khorana A. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;78:253-8.
13. Chew H, Davies A, Wun T, Harvey D, Zhou H, White R. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6:601-8.
14. Sun J, Kim T, Lee J, Park Y, Ahn J, Kim H, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: The impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer*. 2010;69:330-6.
15. Demirci N, Turay U, Yılmaz A, Erdogan Y, Biber C, Yücel H. Vascular Events in Lung Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2011;12:2685-7.
16. Dammacco F, Vacca A, Procaccio P, Ria R, Marech I, Racanelli V. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a single center of internal medicine. *Clin Exp Med*. 2013;13:85-97.
17. Lee J, Kim H, Lee S, Yim J, Yoo C, Kim Y, et al. Clinical Characteristics of Pulmonary Embolism with Underlying Malignancy. *Korean J Intern Med*. 2010;25:66-70.

18. Dickmann B, Ahlbrecht J, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Scheithauer W, et al. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Haematologica*. 2013;98(8):1309-14.
19. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology*. 2007;2:706-14.
20. Piazza G. Venous Thromboembolism and Cancer. *Circulation*. 2013;128:2614-8.
21. Tachihara M, Nikaido T, Wang X, Sato Y, Ishii T, Saito K, et al. Four Cases of Trousseau's Syndrome Associated with Lung Adenocarcinoma. *Intern Med*. 2012;51:1099-102.
22. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin–mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 2003;112:853–62.
23. Tesselaar M, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(5):362-7.
24. Tesselaar M, Romijn F, Linden IVD, Prins F, Bertina R, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost*. 2007;5:520–7.
25. Noël-Savina E, Paleiron N, Gal GL, Descourt R. Mutation EGFR dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires : facteur de risque de MVTE? *Rev Mal Respir*. 2012;29(9):1137-40.
26. Corrales-Rodriguez L, Soulières D, Weng X, Tehfe M, Florescu M, Blais N. Mutations in NSCLC and their link with lung cancer-associated thrombosis: A case-control study. *Thrombosis Research*. 2014;133:48–51.

27. Gale A, Gordon S. Update on Tumor Cell Procoagulant Factors. *Acta Haematol.* 2001;106:25-32.
28. Kaźmierczak M, Lewandowski K, Wojtukiewicz M, Turowiecka Z, Kołacz E, Lojko A, et al. Cancer procoagulant in patients with adenocarcinomas. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16(8):543-7.
29. Cardoso SM. *Notas e Técnicas Epidemiológicas.* Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2005.
30. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs R, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11:56–70.